

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

N° 370

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PARIENTE Philippe, Alphonse, Robert,

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 14 Mai 1922, à Tunis (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 23 Mai 1952

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE DU RETENTISSEMENT HEMOPOIETIQUE DES INSUFFISANCES THYROIDIENNE ET TESTICULAIRE

Président : M^r. Henri BENARD, Professeur.

M. GERMAIN

9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e

1956

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : PARIENTE
Prénoms : Philippe, Alphonse, Robert

Date de la soutenance : 23 Mai 1952.

Numéro d'ordre : 370

PARIENTE Philippe, Alphonse,
Robert.- CONTRIBUTION A L'ETUDE
EXPERIMENTALE DU RETENTISSEMENT
HEMOPOIETIQUE DES INSUFFISANCES
THYROIDIENNE ET TESTICULAIRE.

Paris, GERMAIN, 1956,
In-8°, 66 pages.

Thèse Méd. (Etat), Paris,
1956, N°).

PARIENTE Philippe, Alphonse,
Robert.- CONTRIBUTION A L'ETUDE
EXPERIMENTALE DU RETENTISSEMENT
HEMOPOIETIQUE DES INSUFFISANCES
THYROIDIENNE ET TESTICULAIRE.

Paris, GERMAIN, 1956,
In-8°, 66 pages.

Thèse Méd. (Etat), Paris,
1956, N°).

PARIENTE Philippe, Alphonse,
Robert.- CONTRIBUTION A L'ETUDE
EXPERIMENTALE DU RETENTISSEMENT
HEMOPOIETIQUE DES INSUFFISANCES
THYROIDIENNE ET TESTICULAIRE.

Paris, GERMAIN, 1956,
In-8°, 66 pages.

Thèse Méd. (Etat), Paris,
1956, N°).

PARIENTE Philippe, Alphonse,
Robert.- CONTRIBUTION A L'ETUDE
EXPERIMENTALE DU RETENTISSEMENT
HEMOPOIETIQUE DES INSUFFISANCES
THYROIDIENNE ET TESTICULAIRE.

Paris, GERMAIN, 1956,
In-8°, 66 pages.

Thèse Méd. (Etat), Paris,
1956, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

N° 370

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PARIENTE Philippe, Alphonse, Robert,

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 14 Mai 1922, à Tunis (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 23 Mai 1952

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE DU RETENTISSEMENT HEMOPOIETIQUE DES INSUFFISANCES THYROIDIENNE ET TESTICULAIRE

Président : M^r. Henri BENARD, Professeur.

M. GERMAIN

9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e

1956

DOYEN HONORAIRE :
M. BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BERNARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL,
CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL,
GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY,
LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN,
LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON,
OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

ASSEESSEUR : Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.F.)
	(Hôtel-Dieu BROCQ (P.)
	(Broussais DE GAUDART-
Cliniques chirurgicales	D'ALLAINES (F.)
	(Salpêtrière N...
	(Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)

	MM.
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LIELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
(Hôtel-Dieu	N...
(Bichat	N...
Cliniques médicales (Cochin	MOREAU (R.)
(Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro- climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré & des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
(Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	N...
(Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FÉY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...

MM.

Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du travail	DESOILLIE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	ME NE GAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie & thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie & matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	(DELMAS (A.), pr.s.ch. DEBEYRE (J.) OLIVIER N... GAUTHIER-VILLARD (Mlle P.) Pr.s.ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) NEVOT (A.) N... ETTORI (J.), Pr.s.ch. N... N... BOURLIERE (F.)
Anatomie pathologique	
Bactériologie	
Biochimie médicale	
Biologie médicale	

MM.

Pathologie expérimentale

(N...

(N...

(BERNARD (J.)

(BOUDIN (G.)

(CASTAIGNE (P.)

(CONTE (M.)

(DOMART (A.)

(LAMOTTE (M.)

(LAROCHE (Cl.)

Pathologie médicale

(MILLIEZ (P.)

(PEQUIGNOT (H.)

(PERRAULT (M.)

(RAMBERT (P.)

(THIEFFRY (St.)

(TURLAF (J.)

(N...

(N...

(N...

(N...

(N...

(N...

(N...

Pédiatrie

(JOSEPH (R.)

(N...

(N...

Pharmacologie

(CHEYMOL (J.), Pr.s.ch.

(LEVY (Mlle J.), Pr.s.ch.

(BARJETON (D.), Pr.s.ch.

Physiologie

(PARROT (J.), Pr.s.ch.

(DEJOURS (P.)

Physique médicale

(DJOURNO (A.), Pr.s.ch.

(GOUGEROT (L.)

Pneumo-phthisiologie

KREIS (B.)

Psychiatrie

N...

Psychiatrie infantile

MICHAUX (L.)

Rhumatologie

N...

Stomatologie

(CHAPUT (Mme A.)

(CERNEA (P.)

Thérapeutique

N...

Urologie

KUSS (R.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

Mm.

	(AMELINE (A.))
	(HUGUIER (J.))
Clinique chirurgicale	(LEGER (L.))
	(PADOVANI (P.))
	(PATEL (J.))
	(ROUX (M.))
	(RUDLER (J.C.))
	(SICARD (A.))
	(BROUET (G.))
	(N...
Clinique médicale	(DECOURT (J.))
	(DREYFUS (Gilbert))
	(FAUVERT (R.))
	(HAGUENAU (M.)),
	Pr.s.ch.
	(HAMBURGER (J.))
	(KOURILSKY (R.))
	(MARCHAL (G.))
	(SOULIE (E.))
	(ESCALIE (G.))
Clinique obstétricale	(MAYER (M.))
	(VARANGOT (J.))
Clinique ophtalmologique	(OFFRET (G.))
	(RENARD (G.))
Clinique urologique	(COUVELAIRE (R.))

Secrétaire général de la Faculté Mr. MOREL (J.)
Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Dr. HAHN (A.)
Conservateur : Mlle GOICHON
Bibliothécaires : (Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.))

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE

A MA GRAND-MÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

A MA SOEUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A MES ONCLES ET TANTES

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A M. le Professeur Henri BENARD

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de notre vive
reconnaissance.

A MON MAÎTRE

M. le Docteur F. LAYANI

Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui m'a accueilli dans son
Laboratoire et m'a permis d'y
mener à bien ce travail.

Témoignage de mon respec-
tueux attachement.

A M. le Docteur A. ASCHKENASY

Médecin-Assistant de l'Hôtel-Dieu,
Chargé de Recherches au C.N.R.S.,

Qui m'a initié à l'expéri-
mentation animale et sous la
direction duquel j'ai pu effec-
tuer ce travail.

Expression de ma vive recon-
naissance.

A MON MAÎTRE

M. le Professeur R. DEBRE

Professeur de Clinique Médicale des Enfants
à la Faculté,

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Hommage de ma profonde et
reconnaissante admiration.

A MON MAÎTRE

M. le Professeur F. COSTE

Professeur de Clinique Rhumatologique à la Faculté,
Médecin de l'Hôpital Cochin,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Témoignage de mon respec-
tueux attachement et de ma pro-
fonde admiration.

A MON MAÎTRE M. le Docteur Roger CATTAN

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

A MON MAÎTRE M. le Docteur Charles DEBRAY

Professeur Agrégé à la Faculté,
Médecin de l'Hôpital Bichat,

Tous deux m'ont, à des moments difficiles, précieusement conseillé pour l'orientation de mes études.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de mon affectueuse reconnaissance.

A MES MAÎTRES

M. le Docteur J. CAROLI
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine,

M. le Docteur René ISRAEL
Médecin des Hôpitaux,

M. le Docteur R. ANDRE
Médecin des Hôpitaux,

Témoignage respectueux de
ma reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Externat

1946 : M. le Professeur Agrégé Ch. DEBRAY
M. le Docteur R. BENDA
1946-47 : M. le Docteur F. BENOIST
1947 : M. le Professeur F. COSTE
1947-48 : M. le Docteur R. CATTAN

Internat

1948 : M. le Docteur R. ISRAEL
1948-49 : M. le Docteur R. ANDRE
1949 : M. le Docteur F. LAYANI
1949-50 : M. le Professeur Agrégé Ch. DEBRAY
1950 : M. le Docteur J. CAROLI
1950-51 : M. le Docteur R. CATTAN
1951 : M. le Professeur F. COSTE
1951-52 : M. le Professeur R. DEBRE

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT :

MM. les Docteurs P. CHICHE et J. GALEY

L'influence de la sécrétion thyroïdienne sur l'hématopoïèse est connue de longue date, mais son mécanisme est encore mal précisé. Avant d'exposer nos résultats personnels, nous allons rappeler les principales données cliniques et hématologiques de ce problème.

Chapitre I

HISTORIQUE DES TRAVAUX CONCERNANT L'ACTION HEMATOPOIETIQUE DE LA THYROÏDE.

A)- DONNEES CLINIQUES.

I/- Dans le myxoedème spontané, l'anémie est fréquente et déjà signalée par CHARCOT (16). Elle se rencontre dans la moitié des cas environ : 13 fois sur 23 pour STONE (69) ; dans 60 p. 100 des cas selon IERMAN et MEANS (47) ; 44 p. 100 des cas pour SHARPE (68). L'intensité de l'insuffisance thyroïdienne et l'ingérence d'autres facteurs (ca- rentiels en particulier) semblent agir dans son déterminisme.

C'est une anémie modérée : 3 à 4 millions d'hématies, 50 à 70 p. 100 d'hémoglobine. Les caractères hématologiques en sont variables selon les observations :

1°- La forme hypochrome est la plus ancienne- ment connue, et trop nombreuses en sont les observa- tions pour que nous en fassions une revue générale. Certaines mentionnent des signes associés de sidéro- pénie tissulaire (glossite, koïlonychie) ; le trai- tement martial est efficace, mais son action est renforcée par l'administration d'extraits thyroïdiens.

2°- La forme hyperchrome non mégaloblastique a été signalée par de nombreux auteurs : WACHLI (78), EMERY (24), McKENSIE (49), STONE (69), RYLE (67),

MEANS (55), FRANKLIN (29), BOROS (11), HOLBOLL (35), SHARPE (68), PARSONS (61), BOMFORD (10), FIESSINGER et GAULTIER (27). Elle semble être la forme la plus purement thyroéprive.

L'anémie est en règle modeste, l'hyperchromie très modérée (la valeur globulaire est à peine supérieure à 1). L'absence de signes d'hémolyse (bilirubinémie et réticulocytose sont normales), l'absence d'anisocytose et de poikilocytose, l'aspect normal des érythroblastes à la ponction sternale enfin feront écarter le diagnostic d'anémie pernicieuse. D'ailleurs, les extraits antipernicieux sont inefficaces (BALDRIDGE 8, HOLBOLL 35, SHARPE 68).

Deux points méritent d'être mis en relief : en premier lieu, s'il n'existe aucune lésion globulaire, il y a augmentation du diamètre érythrocytaire moyen. Cette macrocytose hypothyroïdienne s'oppose schématiquement à la microcytose hyperthyroïdienne. D'autre part, l'activité élective et exclusive de l'extrait thyroïdien, la réparation de l'anémie, même sous son effet, étant très lente.

3^e. Enfin, il est des cas exceptionnels d'anémie mégaloblastique hyperchrome au cours du myxoedème, tels que ceux rapportés par MEANS (55), BOROS (11), HOLBOLL (55), BOMFORD (10), VANNOTTI (76), DE LAGEN (18 bis), ESSER (25), WARTER et MORIN (80), DECOURT (18), GILBERT-DREYFUS et MAMOU (31), BOUSSER et MENIBUS (12).

On peut se demander, devant la rareté de ces observations, s'il ne s'agit pas là d'une simple coïncidence entre l'anémie de Biermer et un myxoedème. D'autant que l'achylie gastrique est habituelle, que la glossite et des signes neurologiques ont été signalés (PITTFIELD 62 ; WARTER ; MEANS).

Il n'en reste pas moins que l'association du myxoedème rend l'anémie pernicieuse atypique : la tachycardie, la fébricule habituelles dans la maladie de Biermer sont remplacées par la bradycardie et l'hypothermie ; le métabolisme basal, un peu

élevé dans cette dernière affection, est ici diminué ; la valeur globulaire atteint des chiffres anormalement élevés (BOMFORD, 10) (ESSER, 25) ; la bilirubinémie indirecte est moins forte (SHARPE, 68).

D'autre part, la moëlle osseuse est certes mégaloblastique, mais sa pauvreté s'oppose à la richesse de la moëlle biernérienne habituelle.

Enfin, si les extraits hépatiques font disparaître la mégaloblastose médullaire, ils sont, à eux seuls, impuissants à réparer complètement et l'anémie (SHARPE, 68 ; BOMFORD, 10 ; BOUSSER, 12) et la macrocytose (ESSER, 25). Pour ce faire, l'adjonction d'extrait thyroïdien est nécessaire.

Deux faits communs à ces trois types d'anémies nous semblent devoir être soulignés :

1°/- L'anémie est souvent plus importante qu'elle ne le paraît à la numération : la diminution du volume plasmatique, habituelle dans le myxoedème (ZONDEK, 84 ; THOMPSON, 73), augmente la concentration apparente en hématies ; la diminution du volume sanguin fait que le total des hématies de l'organisme est très inférieur à la normale.

A l'inverse, dans les rares formes de myxoedème avec anasarque, l'anémie semble plus grave qu'elle ne l'est en réalité : 1.300.000 hématies avec 25 p. 100 d'hémoglobine dans l'observation de CACHERA et BARBIER (14).

2°/- Quelle que soit la forme d'anémie rencontrée, l'hypoplasie de la moëlle osseuse est constante, et ce fait très anciennement connu (LANGHANS, 1897 : 43) (DIETERLE : 19 ; TATUM : 71) a été vérifié aussi bien sur les coupes que sur les frottis et par numération directe des cellules médullaires (MINOT 59, ASKANAZY 6, DE RENZI 65, LANDOLT 42, MIGONE 58, AXELROD 7, JONES 37, WILSON 82).

Qualitativement, le rapport érythroblastes est normal (AXELROD), les cellules myéloïdes

les les plus évoluées étant augmentées par rapport aux formes jeunes (AXELROD, ASCHKENASY 2 bis).

En résumé, la forme hyperchrôme non pernicieuse, améliorée seulement par l'extrait thyroïdien, semble la plus purement thyroïdienne ; les formes hypochrome et hyperchrome mégaloblastique relèveraient, au moins en partie, de carences associées : les effets en seraient amplifiés par le ralentissement général du métabolisme, et plus particulièrement par l'appauvrissement quantitatif de la moëlle osseuse, et la réparation plus lente.

II/- Nous serons plus bref sur les modifications hématologiques constatées au cours des hyperthyroïdies. Une certaine augmentation des hématies a été notée par de nombreux auteurs ; à la suite de TYRELL (75), MARKOFF (54) situe les variations à la limite supérieure des taux physiologiques.

D'autres, à la suite de ROTH (66), de PLUMMER (63), relèvent au contraire une anémie modérée, qui a pu céder au traitement martial dans certains cas (LEDERER, 45).

Enfin, KOCHER (40) conclut de son étude systématique du sang dans l'hyperthyroïdie, qu'il n'existe aucune variation caractéristique de l'érythropoïèse.

La question peut sans doute se simplifier si l'on considère non pas le nombre d'hématies au millimètre cube, mais leur quantité globale dans l'organisme : la masse sanguine est en effet nettement augmentée (ZONDEK, 83 ; HEILMEYER, 33 ; GIBSON, 30). L'hyperthyroïdie, on s'en aperçoit alors, comporte presque toujours une surproduction érythrocytaire. Le problème mérite d'être repris cliniquement dans ce sens.

D'autres preuves d'une accélération de l'hématopoïèse existent d'ailleurs : hyperréticulocytose, polychromatophilie, consommation exagérée d'oxygène

par le sang des basedowiens (TSUKAMOTO, 74), modifications de la moëlle osseuse enfin : la moëlle rouge est augmentée aux dépens de la moëlle jaune, la densité cellulaire de la moëlle est accrue, sans modification des proportions des différents éléments (ASCHKENASY, 2 bis).

Signalons enfin qu'on a décelé quelques indices en faveur d'une hyperhémolyse : diminution de la résistance globulaire (JONES, 36), microcytose (FOLDES, 28 ; JORGENSEN, 38 ; KLEINER, 39), excrétion exagérée de stercobiline (HEILMEYER, 33 ; DE RENZI, 64), d'urobiline (DRABKIN, 21 ; HEILMEYER). Cette hémolyse est due, semble-t-il, à la qualité défectueuse des hématies ; elle n'est pas elle-même à l'origine de la prolifération médullaire : en effet, dans les anémies hémolytiques, la réaction porte électivement sur les érythroplastés, et non sur tous les éléments médullaires, comme c'est le cas ici.

Les variations des taux leucocytaires consistent généralement en une lymphocytose absolue ou relative avec diminution habituelle du taux des polynucléaires. LIM (48), BURNS (13) relèvent toutefois une polynucléose. ASCHKENASY (2 bis) a trouvé, dans 11 cas sur 25, une neutropénie modérée sans leucopénie.

La fréquence d'une lymphocytose relative semble être en rapport avec une hyperplasie des organes lymphoïdes (ganglions, rate et thymus), qui a été constatée dans la maladie de Basedow (MARINE et BAUMANN, 53 bis).

B)- DONNÉES EXPÉRIMENTALES.

I/- Hyperthyroïdie.

a)- L'administration d'extraits thyroïdiens totaux à doses faibles entraîne une augmentation du taux des hématies (MANSFELD, 50 ; OLLINO, 60 ; DUBOIS, 22) avec enrichissement cellulaire de la

moëlle (LIM, 48), sans que les taux d'hémoglobine varient parallèlement : il s'agit d'érythrocytes immatures (LAYANI et ASCHKENASY, 44). Ces effets sont plus prononcés chez les animaux éthyroïdés (MANSFELD, 50 et 51).

Les doses fortes, par contre, seraient anémiantes (MANSFELD ; FELLINGER, 26).

b)- Quant à la fraction active de tels extraits, il semble actuellement qu'on puisse conclure, après les nombreuses expériences ayant établi l'action de la thyroxine (KUNDE, 41 ; THADDEA, 72 ; ARULLANI, 1 ; MEYER, 57 ; VOLLMER, 77 bis ; CRAFTS, 17 ter), que ce corps lui-même est actif, contrairement à l'opinion de MANSFELD qui faisait intervenir une hormone myélotrope spéciale (53).

II/- Hypothyroïdie.

L'anémie thyroéoprive a été réalisée depuis longtemps par de nombreux expérimentateurs sur divers animaux. Mais FELLINGER (26) en note l'inconstance chez le cobaye et le lapin ; KUNDE (41) note un intervalle libre de quelques semaines avant le développement de l'anémie, et le caractère hyperchrome de celle-ci.

Chez le rat, l'anémie est inconstante, modérée et très tardive (CRAFTS, 17 bis ; WILSON, 82) ; ASCHKENASY et BENHAMOU (4) ne la retrouvent pas malgré un régime assez pauvre en protides (7 p. 100) et privé de vitamines B12.

La discordance de ces résultats a amené nombre d'expérimentateurs à étudier, comparativement à celles d'animaux intacts, les réactions sanguines d'animaux éthyroïdés à l'égard de sollicitations médullaires exogènes.

1°- C'est ainsi que MANSFELD (52) a utilisé l'anoxie par dépression barométrique : il a noté l'absence de polyglobulie chez les lapins thyroïde-

tomisés ; mais ses résultats, confirmés par ASKANAZY (6), ont été controuvés par MEYER (57), WANG et VERZAR (79).

2°- MANSFELD (50, 51), anémiant des lapins par la phénylhydrazine, note un retard dans la réparation chez les éthyroïdés ; THADDEA (72) confirme ces résultats, et FELLINGER (26) montre que la correction du trouble chez le cobaye peut être obtenue par l'administration de doses modérées d'extrait thyroïdien, les doses supérieures à 0,30 g. retardant au contraire la réfection.

3°- La réparation d'anémie après saignée est ralentie par la thyroïdectomie (MANSFELD, 50, 51, chez le lapin ; GORDON, 32, chez le rat). Cet auteur a noté une diminution de la proportion des érythroblastes médullaires. FELLINGER (26), étudiant ces phénomènes sur le cobaye, note que le retard de la réfection est d'autant plus marqué que la thyroïdectomie est plus ancienne. Ce fait intéressant peut s'expliquer ainsi : l'absence de sécrétion thyroïdienne amènerait l'épuisement progressif des réserves médullaires de matériaux hématopoïétiques : l'organisme deviendrait ainsi d'autant plus incapable de faire face à des besoins accrus que la thyroïdectomie est plus ancienne.

4°- La carence protéique enfin a été étudiée par ASCHKENASY. Notre expérience a été basée sur cette méthode.

Chapitre II

ETUDE EXPERIMENTALE DES ANEMIES THYREOPRIVES EN REGIME D'INANITION PROTEIQUE.

L'idée d'utiliser l'inanition protéique pour mieux observer les effets hématologiques de la thyroïdectomie se justifie de la manière suivante :

1°)- Les protéides sont parmi les plus importants des matériaux de construction cellulaire indispensables à l'hématopoïèse.

2°)- On peut supposer que les hormones interviennent à la manière d'enzymes dans les réactions qui aboutissent à la synthèse protéique à partir des acides aminés.

3°)- Un excédent de ces derniers pourrait, par un effet d'action de masse, compenser une insuffisance en hormones. Ce fait s'est déjà vu pour les carences vitaminiques.

Cette hypothèse expliquerait pourquoi l'apport de protéines peut, à partir d'une certaine dose, prévenir diverses anémies expérimentales de nature endocrinienne. Ceci a été constaté par CRAFTS (17) après hypophysectomie, par ASCHKENASY (3) après thyroïdectomie.

Telles sont les raisons qui nous ont conduit à la notion que les régimes entièrement privés d'azote sont les plus indiqués pour révéler au maximum l'intervention hématopoïétique de la thyroïde.

En outre, nous avons étudié en fin d'expérience l'involution pondérale des divers organes, touchant là au problème plus vaste de la régulation hormonale du catabolisme des protides tissulaires dans les régimes sans azote.

Ce problème ne semble pas avoir été abordé jusqu'ici, du moins en ce qui concerne la répartition anatomique de ce catabolisme. Seuls, WHITE et ses collaborateurs (81, 70) ont étudié la perte de poids, et d'azote, de quelques organes (foie et organes lymphoïdes) chez des souris et des rats soumis à l'inanition totale (et non pas seulement protéique). Parmi ces animaux, les uns avaient été privés d'une glande (surrénale, thyroïde, gonades), d'autres avaient reçu des hormones surrénaliennes ou de la thyroxine.

Dans ces expériences, la sécrétion cortico-surrénalienne s'est révélée être un agent catabolisant électif pour l'azote des organes lymphoïdes. L'hormone thyroïdienne a mobilisé plus spécialement les protéines de la "carcasse", expression qui, dans cette expérience, désigne la totalité du corps, à l'exception des organes lymphoïdes et du foie.

L'ablation de la thyroïde ou des surrénales a eu, sur les mêmes organes, un effet contraire à celui exercé par les hormones.

La castration a accentué, dans les deux sexes, l'involution carentielle du foie (sans influencer son azote), mais a protégé les organes lymphoïdes des animaux inanitiés et a augmenté le poids de leurs surrénales.

La brève durée de ces expériences (96 heures au maximum) n'a pas permis aux auteurs d'étudier l'hématopoïèse médullaire.

TECHNIQUE EXPERIMENTALE

Nous donnons ici l'ensemble de la technique qui a été observée aussi bien pour l'étude de l'action du testicule que pour celle de la thyroïde.

Trente sept rats mâles de six semaines, pesant environ 120 g., d'un élevage dérivé de Wistar et apparentés entre eux, sont divisés en deux grands groupes A et B.

Le groupe A (22 rats) reçoit pendant 30 jours un régime sans protéines ainsi constitué (pour 100g. d'aliment sec) : Saccharose, 79,3 ; Dextrine blanche, 10 ; Huile d'arachide, 5 ; Mélange salin N° 22 d'ORENT, 5,7 ; Acide ascorbique, 2,5 cg. ; Thiamine, 1 mg. ; Riboflavine, 2 mg. ; Amide nicotinique, 2cg. ; Pyridoxine, 2 mg. ; Panthoténate de calcium, 3 mg. ; Acide ptéroylglutamique, 100 microgrammes ; Inositol, 6 cg. ; d-Biotine, 20 microgrammes ; tocophérol, 1 mg. ; Vitamine K, 1 mg.- Deux gouttes d'une solution de vitamines A et D (50.000 unités de vitamine A et 10.000 unités de vitamine D2 par cm³). Chlorure de choline, 0,50 g.- Le tout est dilué dans 50 p. 100 d'eau.

Le groupe B (15 rats) est soumis pendant 30 jours à un régime équilibré dans lequel 18 g. de saccharose du régime précédent sont remplacés par de la caséine.

Le groupe A comprend trois sous-groupes : sous-groupe I (7 rats) témoin (rats intacts) ; sous-groupe II (8 rats) thyroïdectomisé ; sous-groupe III (7 rats) orchidectomisé.

Le groupe B comprend trois sous-groupes de 5 rats chacun, de même composition que dans le groupe précédent.

Les interventions sont effectuées sous anesthésie générale à l'éther, une semaine avant la mise en régime des animaux.

Les parathyroïdes ne pouvant être respectées de façon certaine lors des thyroïdectomies, il est injecté à tous les rats éthyroïdés 0,1 cm³ de parathormone trois fois pendant la semaine qui suit l'opération.

Tous les rats sont maintenus dans des cages individuelles, recevant de l'aliment et de l'eau à volonté. Ils sont pesés tous les dix jours le matin avant le changement des récipients, et sont examinés au point de vue hématologique le premier et le trentième jour du régime. Cette étude hématologique consiste en :

- Numération des érythrocytes (liquide de Marcano, cellule de Thoma) ;
- Numération des leucocytes (solution d'acide acétique à 3 %) ;
- Taux d'hémoglobine (méthode à l'hématine alcaline avec lecture au photomètre Rouy-Leitz, et, à titre de contrôle, méthode à l'hématine acide sur appareil de Sahli-Adams) ;
- Formules leucocytaires ;
- Réticulocytes (frottis colorés au bleu de crésyl brillant) ;
- Hématocrite (pipette de Van Allen modifiée par Aschkenasy).

Tous les prélèvements de sang sont faits en double, et il n'est retenu que les chiffres moyens résultant de deux examens successifs.

Le trentième jour du régime, les animaux sont tués à l'éther, et il est procédé, sur une balance de précision, à la pesée : du foie, de la rate, des deux reins, des deux testicules, des deux surrénales, du thymus, de la thyroïde. De plus, on pèse la carcasse, cette dernière comprenant : le squelette, la musculature pariétale, la peau et le système nerveux central.

Il est vérifié, par dissection du cou et par examen histologique de tout résidu suspect, que l'ablation des thyroïdes a été complète dans les sous-

groupes II.

Les poids des organes sont ensuite rapportés à 100 g. du poids somatique terminal.

Enfin, il est effectué des frottis de moëlle osseuse du fémur.

RESULTATS

I/- POIDS SOMATIQUES (Tableau I).

- Groupe A (régime sans protéines).

Les rats non opérés présentent, après 30 jours d' inanition protéique, une chute de poids d'environ 37,5 p. 100. Cette chute n'atteint pas encore le maximum compatible avec la survie (environ 50 p.100). Toutefois, elle correspond, étant donné le jeune âge des animaux et l'interférence avec la croissance normale, à une période avancée de la carence.

Les rats thyroïdectomisés accusent une chute de poids voisine (36,1 p. 100).

En régime carencé donc, le poids somatique n'est pas influencé par la thyroïdectomie.

- Groupe B (régime à 18 p. 100 de caséine).

Chez les rats intacts, le poids augmente d'environ 80 p. 100. Par contre, chez les thyroïdectomisés, l'augmentation moyenne du poids n'est que de 28,6 p. 100.

L'ablation de la thyroïde réduit donc l'efficacité pondérale d'un régime riche en protéines.

II/- MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES.

1°- Erythrocytes (Tableaux II, III, IV).

- Groupe A.

a)- Du fait du jeune âge des animaux, les taux initiaux des hématies et de l'hémoglobine sont à la limite inférieure de ceux des rats adultes, et ne dépassent pas en général 7 millions d'érythrocytes et 12,5 g. p. 100 d'hémoglobine. (Les chiffres normaux habituellement admis sont de 7 à 9 millions d'hématies, 12 à 15,5 g. d'hémoglobine).

C'est pourquoi l'action anémiant de l'ianition protéique se trouve partiellement compensée par l'augmentation physiologique de l'érythropoïèse sous l'effet de la croissance.

De ce fait, on n'observe chez les rats intacts qu'une chute insignifiante des taux érythrocytaires (4,9 p. 100). Seules, les diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite témoignent de l'anémie.

Or, il n'en est plus de même chez les rats thyroïdectomisés : la chute de l'hémoglobine est beaucoup plus prononcée (30,6 p. 100 contre 16,5 p. 100 chez les rats intacts), celle de l'hématocrite également. Les taux érythrocytaires sont également bien plus abaissés (chute de 17,3 p. 100). L'hypochromie est encore plus importante que chez les rats intacts.

b)- Dans tous les sous-groupes A. il est constaté une augmentation du nombre des érythroblastes circulants.

La différence par rapport aux chiffres de départ est plus forte chez les rats éthyroïdés que chez les témoins (en fin d'expérience : 480 contre 140 chez les rats intacts).

c)- La chute du taux des réticulocytes, habi-

tuelle dans les anémies protéoprives peu avancées, est comparable dans les deux sous-groupes.

d)- Chez tous les rats carencés, l'hématocrite a diminué davantage que le taux des érythrocytes. Il y a donc une diminution du volume moyen des érythrocytes, microcytose qui est habituelle dans l'inanition protéique (5).

Ce phénomène est un peu moins marqué chez les rats thyroïdectomisés que chez les rats intacts, sans que la différence soit significative : 57,2 microns cubes au début dans les deux groupes, et à la fin 50,6 chez les rats intacts, 51,7 chez les éthyroïdés.

e)- La comparaison des diamètres érythrocytaires à l'aide des courbes de Price-Jones nous a montré une augmentation des microcytes. Celle-ci est encore plus accusée chez les thyroïdectomisés que chez les rats intacts, contrairement à ce que pouvait faire prévoir le volume érythrocytaire moyen.

- Groupe B.

a)- Chez les rats intacts soumis au régime équilibré, le développement physiologique de l'érythropoïèse se traduit par une augmentation importante des taux érythrocytaires, de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Le volume érythrocytaire demeure à peu près inchangé (60,9 au début, 61,7 à la fin).

b)- La thyroïdectomie n'a nullement inhibé l'ascension des taux érythrocytaires et de l'hématocrite, contrairement à ce qui a été observé en régime d'inanition protéique.

Seule l'augmentation de l'hémoglobine semble influencée de façon défavorable. Néanmoins, les chiffres terminaux demeurent encore dans les limites de la normale, ce qui enlève beaucoup de valeur à l'écart observé entre les rats thyroïdectomisés et les rats intacts.

2°- Leucocytes (Tableau V).

- Groupe A.

Chez tous les rats de ce groupe, intacts ou opérés, on enregistre une chute notable des taux leucocytaires.

Contrairement à ce qu'on observe habituellement dans l'inanition protéique du rat adulte (2), la chute porte davantage sur les polynucléaires neutrophiles que sur les lymphocytes. Ceci tient peut-être à la plus grande activité fonctionnelle des organes lymphoïdes chez les jeunes animaux.

Comme chez le rat adulte, on note une augmentation importante de la proportion des cellules altérées parmi les lymphocytes.

La thyroïdectomie n'a eu d'effet notable ni sur le taux global de la leucopénie, ni sur sa répartition.

- Groupe B.

Chez les rats intacts recevant le régime à 18 p. 100 de caséine, on assiste à une augmentation modérée de la leucocytose, notamment du taux des lymphocytes.

Chez les rats thyroïdectomisés, on note une augmentation de la proportion des neutrophiles.

3°- Moëlle osseuse (Tableau VI).

a)- Parmi les rats intacts : la proportion des érythroblastes est plus forte après régime carencé qu'après régime normal. Mais ce phénomène, qui porte surtout sur les normoblastes évolués, est moins accusé ici que dans d'autres expériences (2) où l'inanition protéique était poussée jusqu'à sa phase terminale.

b)- A l'intérieur du groupe A, on est frappé

par l'importante majoration de cette réaction érythroblastique chez les rats thyroïdectomisés. Ceci va de pair avec l'importante érythroblastose sanguine observée chez les mêmes animaux (480 par mm³).

c)- A l'intérieur du groupe B, les myélogrammes ne diffèrent pas beaucoup d'un sous-groupe à l'autre. Il n'y a en particulier aucun écart notable dans les proportions des érythroblastes entre les rats intacts et les thyroïdectomisés.

En résumé, la thyroïdectomie amplifie considérablement l'anémie protéoprive et la normoblastose médullaire qui l'accompagne, tout en n'aggravant pas la leucopénie.

Au contraire, en régime à 18 p. 100 de caséine, la même intervention n'est suivie d'aucune altération significative de l'hématopoïèse.

III/- POIDS DES ORGANES (Tableau VII).

1°- Comparaison des poids relatifs des organes des rats intacts des groupes A (inanition protéique) et B (18 p. 100 de caséine).

On constate que l'inanition protéique ne retentit pas de façon homogène sur les divers organes: certains d'entre eux présentent une réduction de poids moindre que le corps entier (les reins, les testicules, les surrénales et la thyroïde); d'autres ont, au contraire, une involution plus accusée (organes lymphoïdes: rate et surtout thymus).

Les poids relatifs du foie demeurent semblables dans les deux groupes. Le poids de la carcasse est lui aussi proportionnellement identique.

2°- Poids relatifs des organes après thyroïdectomie.

a)- En régime d'inanition protéique, les rats thyroïdectomisés présentent, par rapport aux rats intacts, une réduction relative de la rate (234 mg. p. 100 contre 296), des reins (1,009 p. 100 contre

1,237), et des testicules (1,002 p. 100 contre 1,372). Une augmentation de poids des surrénales a été notée de façon inconstante.

b)- En régime à 18 p. 100 de caséine, la diminution relative de la rate (318 mg. p. 100 contre 384) et des reins (0,877 p. 100 contre 1,052) est analogue à celle constatée en régime d'inanition protéique. Par contre, le poids des testicules est ici augmenté (1,415 p. 100 contre 1,054) au lieu d'être diminué comme en régime carenciel.

Le foie et le thymus sont, en outre, diminués de volume chez la plupart des animaux.

On peut conclure de cette étude pondérale des organes :

1°- Que, dans l'inanition protéique, l'involution des organes n'est pas proportionnée, mais porte surtout sur les organes lymphoïdes, alors qu'il existe une protection relative des surrénales, de la thyroïde, des reins et des testicules.

2°- Que la thyroïdectomie accentue l'involution des organes lymphoïdes et du rein, quelle que soit la richesse du régime en protides, et réduit encore le poids des testicules en régime d'inanition protéique.

DISCUSSION DES RESULTATS

1°)- Effets sur le poids somatique.

En régime carencé, la thyroïdectomie n'exerce aucun effet défavorable supplémentaire sur le poids somatique ; au contraire, chez les rats soumis à un régime riche en protéines, la suppression de la sécrétion thyroïdienne exerce une action inhibitrice nette sur la croissance pondérale.

C'est donc l'utilisation des protéines alimen-

taires qui se révèle particulièrement défectueuse en l'absence de thyroïde. Ceci s'explique non seulement par la perte d'appétit des animaux thyroïdectomisés, mais aussi par le fait que l'utilisation de certains acides aminés alimentaires (méthionine entre autres) est partiellement inhibée en l'absence de thyroïde (ASCHKENASY et BENHAMOU, 4).

2°)- Effets sur l'hématopoïèse.

Les rats éthyroïdés recevant le régime équilibré disposent, certes, du fait que leur croissance est retardée, d'une masse sanguine totale moindre que les rats intacts ; néanmoins, leur concentration sanguine en érythrocytes demeure normale.

a)- Ce n'est qu'en régime carencé en protéines que la suppression de la sécrétion thyroïdienne réduit cette concentration, c'est-à-dire engendre une anémie proprement dite.

Et il ne s'agit pas seulement d'une hémodilution : les moëlles osseuses des rats éthyroïdés présentent en effet, à la suite de l'inanition protéique, une réaction érythroblastique bien plus importante que ne l'est celle des rats intacts. Cette réaction a, en général, été proportionnelle à la gravité de l'anémie protéoprive.

D'autre part, l'importance de cette érythroblastose médullaire montre que l'aggravation de l'anémie par la thyroïdectomie n'est pas du tout le fait d'une aplasie de la moëlle. Elle est vraisemblablement due soit à un blocage de la maturation des normoblastes, soit à une exagération de l'hémolyse (par fragilité des érythrocytes fabriquée avec des matériaux protéiques défectueux).

b)- Enfin, chez les rats intacts, l'inanition protéique ne détermine qu'une anémie modérée et très tardive. Ceci atteste la priorité de la fonction hématopoïétique dans l'utilisation des protéines de réserve. Comme la thyroïdectomie aggrave considérablement cette anémie, on en est conduit à supposer

que la sécrétion thyroïdienne intervient dans le maintien prioritaire de l'érythropoïèse au cours de la carence protidique.

Cette dernière hypothèse est étayée par le fait que nous avons, d'autre part, mis en évidence dans cette étude : au cours de l'inanition protéique, la distribution des protéines au niveau des divers organes n'est pas du tout la même chez les rats intacts et chez les rats éthyroïdés, à en juger du moins d'après les modifications pondérales de ces organes (il sera utile de vérifier, dans une expérience analogue, la teneur en azote de ces viscères).

La thyroïdectomie, en effet, lors d'un pareil régime, retentit défavorablement non seulement sur l'hématopoïèse, mais aussi sur la rate, les reins et les testicules, alors que d'autres organes (foie, surrénales) ne paraissent pas influencés dans leur évolution pondérale.

L'aggravation de l'anémie protéoprive ne semble donc pas résulter seulement du ralentissement général des oxydations tissulaires. Et ceci semble applicable à la physio-pathologie des anémies thyroéoprives en général, s'inscrivant contre l'hypothèse de BOMFORD (10). Pour cet auteur, l'hormone thyroïdienne doit son pouvoir érythropoïétique exclusivement au fait qu'elle stimule les combustions tissulaires ; elle augmente ainsi le besoin en oxygène, stimulant médullaire par excellence. Ce fait est certes en accord avec les anémies notées chez les animaux placés en atmosphère suroxygénée : lapins (CAMPELL, 15 ; DOYON et MOREL, 20), cobayes (L. BINET et BOCHET, 9), et son intervention est très probable. Mais, contre l'exclusivité de ce mécanisme, s'inscrivent, outre les données de notre expérience, les différences de réaction de la moëlle osseuse lorsqu'on les compare dans l'hyperthyroïdie (où il y a hyperplasie médullaire globale) et dans la sous-oxygénation (où il y a une réaction érythroblastique élective) (MERINO, 56).

En outre, l'utilisation d'autres matériaux hématopoïétiques que les protides se trouve vraisemblablement favorisée par la sécrétion thyroïdienne, notamment celle des vitamines et surtout du fer. Il est vrai que, jusqu'ici, les résultats concernant le taux du fer sérique dans les maladies de la thyroïde ont été contradictoires (HEILMEYER, 34 ; LEMAIRE, 46). L'étude du métabolisme du fer à l'aide des isotopes radio-actifs permettra sans doute de fournir des précisions sur ce point.

DEUXIÈME PARTIE

TESTICULE ET HÉMATOPOÏÈSE

Chapitre I

PRINCIPALES DONNÉES CONCERNANT L'INTERVENTION HEMATOPOIÉTIQUE DE LA SECRETION TESTICULAIRE.

A)- Données cliniques.

1°)- La numération des globules rouges donne, chez l'homme, des taux un peu supérieurs à ceux trouvés chez la femme. Ce fait est connu depuis longtemps (JOLLY, 103).

Cette différence se retrouve si l'on établit le rapport du poids total de l'hémoglobine au poids corporel (1,16 p. 100 chez l'homme, 0,86 chez la femme).

Sans entrer dans le détail des arguments, nous signalerons que des recherches récentes (SJOSTRAND, 118) permettent de conclure que cette différence tient à la fois à une propriété attachée aux gènes sexuels et à l'action hormonale.

2°)- On ignore tout des perturbations hématologiques consécutives à la castration chez l'homme.

En revanche, il existe des observations d'anémies chez des eunuchoïdes : il s'agit d'anémie modérée, hypochrome et microcytique, accompagnée souvent de lymphocytose absolue ou relative (GUGENHEIMER, 100 ; FALTA cité par NAEGLI, 113, KLOTZ, 104).

Bien que cette anémie semble due plutôt à un hypopituitarisme global, elle réagit très favora-

blement à l'administration de testostérone, comme dans les observations de MAC CULLAGH et JONES (110), de WATKINSON (121), de KLOTZ (104).

Reste enfin le cas de deux syndromes anémiques constatés uniquement chez l'homme.

Le premier est le syndrome familial de FANCONI (95), fait de la triade anémie hyperchrome aplastique, pigmentation cutanée, atrophie testiculaire et thymique. Ce syndrome est toujours mortel; néanmoins, P.E. WEIL (122) a signalé une amélioration, avec importante réaction érythroblastique de la scelle, par administration d'extrait thymique et testiculaire. Mais il est vraisemblable que ce sont les lésions diencéphaliques et hypophysaires qui sont responsables de l'anémie : le nanisme, l'obésité, l'hyperglycémie, la petite taille de la selle turcique notée dans certaines observations, militent dans ce sens.

Le second (RUNDLES et FALLS, 115) est une anémie familiale et héréditaire se manifestant dans la première enfance, ou plus tardivement. C'est une anémie grave, hypochrome, avec lésions globulaires importantes (micro-poïkilocytose, anisochromie), et splénomégalie. Il semble s'agir d'un caractère mendélien lié au sexe mâle.

3°)- Reste à étudier l'action hématologique de l'administration de l'hormone testiculaire, action qui a été peu étudiée malgré la diffusion de l'emploi de la testostérone en thérapeutique.

La testostérone, outre son activité dans une observation restée unique de syndrome de Fanconi, n'agit guère en clinique que dans certaines anémies par hypopituitarisme (cachexie de Simmonds, infantilisme hypophysaire, syndrome de Babinski-Frölich). Le fait a été signalé par MAC CULLAGH (110 bis), WATKINSON (121), DAUGHADAY (93) et KLOTZ (104). Et il semble pouvoir s'expliquer ainsi : l'action des androgènes s'exerce nettement lorsque manquent à l'organisme non seulement ceux d'origine testiculai-

re, mais encore ceux d'origine surrénalienne.

B)- Données expérimentales.

1°)- La différence entre les sexes (érythropoïèse plus active chez le mâle) a été retrouvée dans de nombreuses espèces animales. Chez le rat, elle a été notée par la plupart des observateurs (ADAMS, 85 ; STEINGLASS, 120 ; WERNER, 123). Cependant, MITCHELL (112), GRIFFITH (98), KORENCHEVSKY (107) n'ont pas observé de différences probantes. En régime d'inanition protéique, ASCHKENASY (89) a noté chez les femelles une anémie plus accentuée.

L'étude de la structure des os chez le pigeon a montré à KYES et POTTER (109) que la richesse du tissu compact est beaucoup plus grande chez la femelle que chez le mâle.

2°)- La castration produit chez les mâles une anémie modérée, dans de nombreuses espèces. Chez le rat, elle détermine une anémie de type hypochrome (CRAFTS, 92), souvent retardée (troisième semaine) et ne se maintient que pendant un mois (STEINGLASS, 120).

D'autres auteurs (KORENCHEVSKY, 107) n'ont d'ailleurs rien observé de semblable.

3°)- Enfin, l'action érythropoïétique de la testostérone a pu être mise expérimentalement en évidence dans deux circonstances :

a)- Sur des rats castrés : CRAFTS (92), STEINGLASS (120), déterminent par injection de testostérone une augmentation du taux des globules rouges et une hyperplasie de la moëlle osseuse. Les mêmes résultats sont obtenus après hypophysectomie (CRAFTS).

b)- Sur des rats anémiés par saignées, la testostérone accélère la réparation (FINKELSTEIN, 96).

Comme on le voit, nous avons encore peu de renseignements précis sur le rôle de la sécrétion testiculaire dans l'hématopoïèse. La question est évidemment compliquée par le fait que les androgènes surréniaux ont la même action anabolisante que la testostérone ; la soustraction de la totalité des sécrétions androgènes, et d'elles seules, est expérimentalement impossible.

Nous avons appliqué à l'étude du rôle des testicules dans l'hématopoïèse la méthode déjà décrite à propos de la thyroïde.

Chapitre II

ETUDE EXPERIMENTALE DU RETENTISSEMENT HEMATOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE TESTICULAIRE EN REGIME D'INANITION PROTEIQUE.

Nous ne reprendrons pas le détail de la technique expérimentale, qui est entièrement superposable à celle décrite dans la première partie.

Ici aussi, les rats sont répartis en deux groupes : A (inanition protéique), B (régime à 18 p. 100 de caséine), divisés chacun en deux sous-groupes : rats intacts, rats orchidectomisés. Les interventions, les pesées, les examens hématologiques sont pratiqués aux mêmes dates, la pesée des organes et de la carcasse effectuée en fin d'expérience.

RESULTATS

I/- POIDS SOMATIQUES (Tableau I)

- Groupe A (Régime sans protéines).

La castration a semblé réduire la chute de poids (chute de 34,1 p. 100 contre 37,5 p. 100 chez les rats intacts). Mais la différence ainsi trouvée n'est pas significative, lorsqu'on considère les erreurs standard des poids initiaux et terminaux des deux groupes.

- Groupe B (Régime à 18 p. 100 de caséine).

L'augmentation moyenne du poids des rats orchi-

dectomisés est plus faible que celle des rats intacts (64,1 p. 100 au lieu de 79,5 p. 100).

En somme, comme la thyroïdectomie, mais à un degré bien moindre, l'ablation des testicules réduit nettement la croissance pondérale, lorsqu'on administre un régime riche en protéines, sans modifier la chute de poids en régime d' inanition protéique.

II/- MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES.

1°- Erythrocytes (Tableaux II et III).

- Groupe A (Carence protidique).

a)- Rappelons que, chez les rats intacts, la chute des taux érythrocytaires est insignifiante (4,9 p. 100). Par contre, l'hémoglobine subit une diminution plus forte (16,53 %).

Les rats castrés, eux, ne subissent aucune diminution de leurs taux d'hématies (6,8 millions au début, 6,87 à la fin).

Par contre, l'orchidectomie accentue légèrement la chute de l'hémoglobine (20 p. 100 contre 16,53 chez les rats intacts) et de l'hématocrite (31,3 en fin d'expérience contre 33,1). Cette diminution plus prononcée est surtout flagrante si l'on compare les volumes moyens des hématies : égal dans les deux sous-groupes au début de l'expérience (57,2 microns-cubes), il passe à $50,6 \pm 2$ chez les rats intacts, à $45,9 \pm 2,3$ chez les castrés.

D'ailleurs, la comparaison des diamètres érythrocytaires à l'aide des courbes de Price-Jones confirme ces résultats : la déviation vers la gauche a été plus marquée chez les rats castrés que chez les témoins.

b)- L'augmentation du nombre des érythroblastes circulants est moindre dans le groupe castré (20 p. 100) que chez les témoins (400 p. 100).

- Groupe B (Régime à 15 p. 100 de caséine).

La progression des taux érythrocytaires est plus faible chez les rats castrés (14,5 p. 100) que chez les rats intacts (27,6 p. 100).

Par contre, les taux d'hémoglobine subissent une élévation comparable (21,2 p. 100 chez les castrés, 24,1 p. 100 chez les témoins); l'hématocrite également.

Mais ces modifications n'excèdent pas les variations physiologiques ; on ne peut donc en tirer de conclusions.

Un seul fait est manifeste : le volume moyen des érythrocytes n'est pas ici diminué par la castration, comme c'est le cas en régime de carence protéique ; il est au contraire augmenté, passant de 55,6 microns-cubes à 62,5, alors que les témoins l'accroissent de 60,9 à 61,7.

2°- Leucocytes (Tableau V).

- Groupe A.

Le taux absolu des polynucléaires neutrophiles est semblable dans les deux sous-groupes, intacts et orchidectomisés, à la fin de l'expérience. Notons toutefois que le point de départ a été plus élevé chez les rats castrés. Ainsi, la chute est plus importante chez ces derniers.

La chute des lymphocytes (du taux de 8.470 à 4.510 par millimètre cube), enregistrée chez les rats intacts, est très atténuée par la castration : leur taux ne passe que de 8.020 à 6.900, soit une chute de 20 p. 100 seulement au lieu de 43 p. 100.

- Dans le groupe B (régime à 18 p. 100 de protéines), l'ascension des lymphocytes est plus forte chez les rats castrés (46,5 p. 100 contre 25 p. 100 chez les témoins).

3°- Moëlle osseuse (Tableau VI).

- Dans le groupe A, on note que la castration augmente légèrement la réaction érythroblastique dans son ensemble, mais elle le fait à un degré incomparablement moindre que la thyroïdectomie.

La proportion des cellules lymphoïdes médullaires n'est nullement augmentée, contrairement à ce que pouvait faire supposer la lymphocytose sanguine.

- Dans le groupe B, les myélogrammes ne diffèrent guère d'un sous-groupe à l'autre.

En résumé, l'orchidectomie exerce surtout deux effets hématologiques :

1°- Elle protège la lymphopoïèse extra-médullaire dans l'inanition protéique ; elle la stimule en régime équilibré.

2°- Elle accentue la chute du volume érythrocytaire chez les rats privés de protéines.

III/- POIDS DES ORGANES (Tableau VII).

- Groupe A.

La castration réduit le volume des reins (1,117 g. p. 100 $\pm$ 0,022 contre 1,237 g. p. 100 $\pm$ 0,047 chez les témoins), et de façon inconstante celui du foie.

En revanche, elle augmente le volume des organes lymphoïdes : rate, dont le poids relatif est de 335 mg. p. 100 contre 296 chez les témoins, et, plus encore, thymus (48 mg. p. 100 contre 27,3, soit 70 p. 100 de plus).

Les surrénales sont également plus volumineuses (27,5 mC. p. 100 contre 24,5).

- Dans le groupe B, ces augmentations relatives sont beaucoup plus prononcées : non pas tant celle de la

rate, que celle des surrénales (27,3 contre 17,2) et surtout du thymus (262,3 mg. p. 100 contre 176,6).

En revanche, la réduction du volume des reins est moindre dans ce groupe qu'en inanition protéique (1019 mg. p. 100 contre 1052 chez les témoins).

En somme, l'orchidectomie exerce essentiellement une protection des organes lymphoïdes, mais réduit le volume des reins.

DISCUSSION

Les gonades mâles ne jouent apparemment qu'un rôle mineur dans la protection de l'organisme contre l'anémie protéoprive, leur suppression n'entraînant aucune accentuation significative de cette dernière.

La seule conséquence de la castration est l'augmentation importante du nombre des microcytes hypochromes, ce qui cadre bien avec les constatations de CRAFTS (92), qui remarque, lui aussi, le caractère microcytaire de l'anémie des rats mâles castrés.

Cependant, nous n'avons pas retrouvé cet effet de l'orchidectomie sur le volume érythrocytaire lorsque le régime était riche en protéines ; c'est dire encore l'importance du rôle joué par l'apport de protéines alimentaires dans le "dosage" des effets hématologiques des hormones, notion qu'il nous paraît utile d'avoir présente à l'esprit devant les nombreuses discordances notées dans la bibliographie quant aux relations entre glandes endocrines et hématopoïèse.

Les effets de l'orchidectomie sur la leucopoïèse, à savoir l'inhibition de la formation des granulocytes et la stimulation de la lymphopoïèse extramédullaire, sont observés d'une façon semblable autant dans le régime riche en protéines que dans celui qui n'en contient pas du tout. On a vu que, dans les deux régimes, les organes lymphoïdes et sur-

tout le thymus bénéficient d'une protection particulière chez les rats castrés. Ce résultat se superpose à ce qui a été observé depuis longtemps par divers auteurs (GELLIN, 97 ; CHIODI, 90 ; ZECKWER, 125) sur des animaux orchidectomisés recevant des régimes naturels.

Or, il est à remarquer qu'ASCHKENASY (4) n'a pas observé d'hypertrophie thymique chez des rats mâles castrés soumis à un régime à 7 p. 100 de caséine (donc pauvre en azote), et que seule l'addition de méthionine à un tel régime lui a permis d'obtenir cette hypertrophie. Ainsi, selon toute apparence, l'hyperplasie lymphoïde ne peut se produire après orchidectomie que si l'organisme dispose d'acides aminés indispensables en proportion équilibrée, avec en particulier une quantité adéquate de méthionine. Cette condition se trouve réalisée, non seulement en régime à 18 p. 100 de protéines ou en alimentation naturelle complète, mais aussi en régime sans protéines, où l'animal puise dans les protéines labiles de ses tissus. Elle fait défaut, par contre, dans des régimes déséquilibrés comme celui à 7 p. 100 de caséine, qui est électivement pauvre en amino-acides soufrés.

L'activation apparente du catabolisme des protéines des organes lymphoïdes, exercée par la sécrétion testiculaire, situe cette dernière à l'opposé de l'hormone thyroïdienne qui, dans des régimes semblables, favorise plutôt ces organes (on se rappelle que la rate et le thymus sont plus petits chez les rats thyroïdectomisés).

De même, la carcasse, qui est protégée par la castration, est en général défavorisée dans l'inanition protéique après thyroïdectomie. Cette dernière constatation contraste apparemment avec les résultats de WHITE et DOUGHERTY (81) qui ont observé, au contraire, une protection de l'azote de la carcasse chez des souris thyroïdectomisées soumises au jeûne complet. Il est possible que la thyroïdectomie accélère la mobilisation non pas de l'azote, mais d'autres constituants de la carcasse.

La suppression des testicules entraîne, comme celle de la thyroïde, une involution des reins. Cet effet de l'orchidectomie a déjà été signalé depuis longtemps (KORENCHEVSKY, 105 et 107). D'autre part, on sait que non seulement la testostérone (KORENCHEVSKY, 106 ; SELYE, 116), mais aussi la thyroxine (SELYE, 117 ; HERLANT, 102 ; MANDEL, 111) exercent sur les reins une action anabolisante élective.

L'hyperplasie lymphoïde des castrats se superpose à ce qui a été rapporté après surrénalectomie, aussi bien en régime naturel (ZWEMER, 126 ; COREY, 91 ; GROLLMAN, 99 ; REINHARDT, 114 ; DOUGHERTY et WHITE, 94) qu'en inanition complète (WHITE et DOUGHERTY, 124).

Or, on sait que l'orchidectomie est suivie d'une hypersécrétion de gonadotrophines hypophysaires (SMITH, 119), qui, à son tour, entraînerait par compensation une réduction des sécrétions thyroïdienne (ANDERSON et KENNEDY, 86), et corticotrope (ZECKWER, 125 ; HELNI et BOGDANOVIĆ, 101). On est, pour cette raison, tenté d'attribuer certains effets de la castration soit à un hypothyroïdisme, soit à un hypocorticisme secondaires.

La première de ces deux éventualités peut être écartée à cause de l'opposition existant entre la plupart des effets (surtout hématologiques) observés chez les rats thyroïdectomisés et chez les castrats.

En revanche, un hypocorticisme secondaire expliquerait non seulement l'hyperplasie des organes lymphoïdes, mais encore la microcytose des rats castrés: l'A.C.T.H. exerce, en effet, comme ASCHKENASY l'a observé chez l'homme (88), une action élective sur le volume des érythrocytes.

T A B L E A U 1

ÉVOLUTION DES POIDS SOMATIQUES
EN INANITION PROTÉIQUE ET EN RÉGIME ÉQUILIBRÉ.

Groupe	Sous-groupe	Nombre de rats	Poids (g.)		Variat. (%)
			Init.	Term.	
A (sans protéi- ne)	Rats Intacts	7	117,3 ± 2,9	73,3 ± 3,7	- 37,5
	Thyroïdecto- misés	8	113,4 ± 5,1	72,5 ± 3,6	- 36,1
	Castrés	7	118,9 ± 4,4	78,4 ± 3,2	- 34,1
B (18 % de caséi- ne)	Rats Intacts	122,0 ± 1,6	122,0 ± 1,6	219,8 ± 5,0	+ 79,5
	Thyroïdecto- misés	5	124,2 ± 4,8	159,8 ± 10,4	+ 28,6
	Castrés	5	123,6 ± 5,0	202,8 ± 5,7	+ 64,1

T A B L E A U 11

EVOLUTION DES TAUX ÉRYTHROCYTAIRES ET DE L'HÉMATOCRITE.

Groupe	Sous-groupe	Taux G.R. (10 ⁶)		Variat. (%)	Hématocrite		Volume moyen	
		Init.	Term.		Init.	Term.	Init.	Term.
A (sans protéi- ne)	Rats Intacts	6,87 ±0,26	6,54 ±0,18	- 4,9	39,3	33,1	57,2 ± 2,1	50,6 ± 2,0
	Thyroïdect.	7,01 ±0,09	5,80 ±0,42	-17,3	40,1	30	57,2 ± 0,9	51,7 ± 1,6
	Castrés	6,80 ±0,21	6,87 ±0,26	0	38,9	31,5	57,2 ± 1,3	45,9 ± 2,3
B (18 % de caséïne)	Rats Intacts	6,55 ±0,16	8,36 ±0,25	+27,6	39,9	51,6	60,9 ± 3,1	61,7 ± 1,0
	Thyroïdect.	6,79 ±0,1	8,76 ±0,15	+29,1	36,5	48,1	53,8 ± 0,6	54,9 ± 1,7
	Castrés	6,79 ±0,15	7,80 ±0,31	+14,8	37,7	48,7	55,6 ± 2,1	62,5 ± 1,6

T A B L E A U 111

EVOLUTION DES TAUX D'HEMOGLOBINE ET DU POIDS D'HEMOGLOBINE PAR ERYTHROCYTE.

Groupe	Sous- groupe	Hémoglobine (%)		Hémoglobine (g.)		Variations	Hb par éryth. ()	
		Début	Fin	Début	Fin		Début	Fin
A	Rats intacts	71,4 ±2,2	59,6 ±1,3	12,14 ±0,37	10,13 ±0,22	- 16,53	17,7	15,5
	Thyroï- dectomisés	76,4 ±2,3	53,0 ±4,7	12,99 ±0,39	9,01 ±0,80	- 30,63	18,5	15,9
	Castrés	70,7 ±1,5	56,6 ±2,9	12,02 ±0,25	9,62 ±0,49	- 19,94	17,7	14,0
B (18 % de caséine)	Rats intacts	66,4 ±2,4	82,4 ±1,2	11,29 ±0,41	14,01 ±0,20	+ 24,1	17,2	16,8
	Thyroï- dectomisés	67,3 ±3,5	76,8 ±1,7	11,44 ±0,59	13,06 ±0,29	+ 14,16	16,85	14,9
	Castrés	63,5 ±0,8	77,0 ±2,3	10,79 ±0,14	13,09 ±0,39	+ 21,2	15,9	16,8

T A B L E A U I V

EVOLUTION COMPAREE DES TAUX SANGUINS DES ERYTHROBLASTES CIRCULANTS ET DES RETICULOCYTES EN INANITION PROTEIQUE

(Groupe A)

Valeurs moyennes

Sous-groupe	Erythroblastes (p. mm ³)		Réticulocytes (p. 100)	
	Début	Fin	Début	Fin
Rats Intacts	28	140	6,0	2,2
Thyroïdectomisés	0	480	6,1	2,3
Castrés	70	100	5,1	3,0

T A B L E A U V

EVOLUTION COMPAREE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES ET DES LYMPHOCYTES

(TAUX ABSOLUS PAR MM3) DANS LES DIVERS GROUPES EXPERIMENTAUX.

Groupe	Sous- groupe	Neutrophiles (p. mm3)		Lymphocytes (p. mm3)		Variations neutro. %	Variations lympho. %
		Début	Fin	Début	Fin		
A (sans protéine)	Rats intacts	2380 ±170	1250 ±220	8470 ±680	4510 ±560	- 47,48 %	- 43,57 %
	Thyroï- dectomisés	2720 ±240	1570 ±200	7920 ±420	4480 ±380	- 42,28 %	- 38,08 %
	Castrés	3240 ±570	1200 ± 60	8020 ±1140	5900 ±330	- 62,96 %	- 20,20 %
B (18 % de caséine)	Rats intacts	2520 ±519	2880 ±340	6920 ±1280	8680 ±360	+ 14,3 %	+ 25,1 %
	Thyroï- dectomisés	2530 ±540	3310 ±930	7640 ±650	9010 ±1100	+ 30,8 %	+ 17,9 %
	Castrés	3040 ±620	3110 ±380	6190 ±970	9070 ±1400	+ 2,3 %	+ 46,5 %

T A B L E A U VI

MYELOGRAMMES APRES 30 JOURS DE REGIME
DANS LES DIVERS GROUPES EXPERIMENTAUX.

Groupe	Sous- groupe	L e u c o c y t e s			E r y t h r o b l a s t e s	
		C. myélo. Immat.	Gran. adult.	Lymphos	Macrobl.	Normobl.
A (Sans protéine)	Rats intacts	24,2 ± 4,1	13,7 ± 2,3	20,2 ± 4,4	14 ± 2,2	27,9 ± 5,2
	Thyroï- dectomisés	15,9 ± 2,3	5,3 ± 1,4	16,4 ± 3,8	12 ± 0,8	50,4 ± 3,9
	Castrés	28,5 ± 1,5	13,5 ± 2,1	8,7 ± 1,3	18,8 ± 1,9	30,5 ± 0,8
B (18 % de caséine)	Rats intacts	37,8 ± 2,3	17,5 ± 1,2	11,6 ± 3,2	11,9 ± 3,3	21,2 ± 2,3
	Thyroï- dectomisés	30,6 ± 1,2	19,1 ± 2,1	14,9 ± 2,8	10,2 ± 1,0	25,2 ± 1,1
	Castrés	38,0 ± 2,1	18,0 ± 5,3	12,0 ± 0,7	15,0 ± 3,5	17,0 ± 4,7

T A B L E A U VII

POIDS RELATIFS DES ORGANES (p. 100 g. de poids somatique)
DANS LES DIVERS GROUPES EXPERIMENTAUX.

Sous- groupe	Poids term. (g)	Foie (g)	Rate (g)	Reins (g)	Testic. (g)	Surrén. (mg.)	Thymus (mg.)	Thyroïde (mg.)	Carcasse (g.)
GROUPE A (EN INANITION PROTEIQUE).									
Rats Intacts	73,3 ± 3,7	5,480 ± 0,24	0,296 ± 0,012	1,237 ± 0,047	1,372 ± 0,0	24,5 ± 1,8	27,3 ± 6,3	12,3 ± 1,1	73,51 ± 0,67
Thyroïdec- tomisés	72,5 ± 3,6	5,491 ± 0,13	0,234 ± 0,014	1,009 ± 0,033	1,002 ± 0,0	26,3 ± 1,0	26,2 ± 3,8	-	72,19 ± 0,56
Castrés	78,4 ± 3,2	5,291 ± 0,22	0,333 ± 0,02	1,117 ± 0,022	-	27,5 ± 0,8	48,0 ± 7,1	11,4 ± 1,0	76,17 ± 1,00
GROUPE B (RÉGIME A 18 p. 100 DE CASEINE).									
Rats intacts	219,2	5,671 ± 0,105	0,384 ± 0,066	1,052 ± 0,015	1,054 ± 0,018	17,2 ± 1,2	176,6 ± 8,8	7,66 ± 0,60	73,2 ± 0,7
Thyroïdec- tomisés	160,0	5,025 ± 0,235	0,318 ± 0,032	0,877 ± 0,030	1,415 ± 0,086	16,9 ± 1,1	162,2 ± 21,5	-	74,9 ± 0,5
Castrés	202,8	5,613 ± 0,179	0,402 ± 0,073	1,019 ± 0,026	-	27,3 ± 1,4	262,3 ± 28,9	9,96 ± 0,93	77,1 ± 0,8

CONCLUSIONS

I/- Les résultats contradictoires rencontrés lors des tentatives de reproduction expérimentale d'anémies thyroéoprives nous ont amené à associer à la thyroïdectomie un facteur favorisant l'anémie : l'inanition protéique.

Cette étude a été effectuée conjointement avec celle de rats intacts soumis au même régime. Elle a donné les résultats suivants :

a)- L'intensité de l'anémie a été beaucoup plus forte chez les rats thyroïdectomisés que chez les rats intacts ; mais la microcytose a été moins marquée que chez ces derniers. Ceci confirme la tendance macrocytaire de l'anémie thyroéoprive pure.

b)- La leucopénie protéoprive a été superposable dans les deux groupes de rats : on ne peut donc en tirer aucune conclusion quant à l'incidence leucopénétique de la thyroïde.

c)- De plus, l'étude des poids relatifs des principaux organes montre que la perte de poids consécutive à l'inanition protéique n'est pas répartie anatomiquement de la même manière dans les deux groupes : les reins, les testicules et la rate sont proportionnellement bien plus atrophiés chez les éthyroïdés que chez les intacts ; les autres organes ont eu une involution analogue dans les deux groupes.

L'intervention de la sécrétion thyroïdienne physiologique dans le métabolisme protéidique n'est donc pas une activation globale, elle n'est pas topo-

graphiquement neutre : elle exerce une action élective sur certains tissus : reins, testicules, système hémopoïétique. Cette action hémopoïétique n'est guère marquée lorsque le régime est équilibré, en particulier avec un apport protidique large ; elle devient manifeste dès que le régime est totalement privé de protéines, ou n'en contient qu'une très faible quantité (2 p. 100 du régime environ).

II/- Il a été procédé de même pour tenter de préciser la question controversée des anémies par orchidectomie. Dans notre expérience :

a)- L'anémie protéoprive n'a pas été plus marquée chez les rats castrés que chez les rats intacts ; par contre, le volume globulaire a subi une nette diminution. Ceci n'est valable qu'en régime d'inanition protéique ; en régime normal, l'orchidectomie n'a nullement retenti sur l'érythropoïèse.

b)- La chute du taux des lymphocytes, habituelle en inanition protéique, est inhibée chez les rats castrés, qui conservent une lymphocytose normale. Cette stimulation de la lymphopoïèse a été retrouvée, mais moins nettement, en régime équilibré. La neutropénie protéoprive est, par contre, aggravée par la suppression de la sécrétion testiculaire.

c)- L'étude des poids relatifs des organes montre que l'orchidectomie entraîne une augmentation considérable du volume relatif de la rate, des surrénales et surtout du thymus.

Ainsi, l'ablation des testicules bouleverse, elle aussi, l'ordre dans lequel se produit l'involution de divers organes.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. SARRAILH

Le Doyen de
la Faculté de Médecine,

L. BINET

Le Président
de la thèse,

H. BENARD

B I B L I O G R A P H I E

I/- THYROÏDE.

- 1)- ARULLANI (C.) - Minerva Med., 1935, 2, 14.
- 2)- ASCHKENASY (A.) - Le Sang, 1946, 17, p. 34.
- 2 bis)- ASCHKENASY (A.) - Le Sang, 1952, 23, p. 90.
- 3)- ASCHKENASY (A.) et ASCHKENASY-IELU (P.) - Le Sang, 1949, 20, p. 77.
- 4)- ASCHKENASY (A.) et BENHAMOU (J.P.) - Ann. d'Endocrinol., 1952, 13.
- 5)- ASCHKENASY (A.) et PARIENTE (Ph.) - Rev. d'Hématol., 6, 166.
- 6)- ASKANAZY (M.) - Le Sang, 1930, 4, p. 1.
- 7)- AXELROD (A.R.) et BERMAN (L.) - Blood, 1951, 6, p. 436.
- 8)- BALDRI GE et GREENE, cités d'après BOMFORD (10).
- 9)- BINET (L.) et BOCHET (M.) - Le Sang, 1941, 14, p. 433.
- 10)- BOMFORD (R.) - Quat. J. Med.: 1936, 29, p. 531.
1938, 7, p. 495.
- 11)- BOROS (V.J.) et CZONICZER (G.) - Klin. Wchsch., 1935, 1, p. 573.
- 12)- BOUSSER (J.) et HELLOUIN DE MENIBUS (C.) - Le

Sang, 1952, 23, p. 196.

- 13)- BURNS (E.L.) - J. Louis St. Univ. Sch. Med.,
1944, 5, p. 14.
- 14)- CACHERA (R.) et BARBIER (P.) - Ann. d'Endocri-
nol., 1946, 7, 86.
- 15)- CAMPBELL (J.A.) - J. Physiol. (London) :
1926, 62, p. 211 ; 1927, 63, p. 325.
- 16)- CHARCOT (M.) - Gaz. Hôp. Paris, 1881, 65, p. 73.
- 17)- CRAFTS (R.C.) - Anat. Rec., 1949, 103, p. 436.
- 17 bis)- CRAFTS (R.C.) - Endocrinology, 1941, 29,
p. 596.
- 17 ter)- CRAFTS (R.C.) - Amer. J. Anat., 1946, 79,
p. 267.
- 18)- DECOURT (J.), GUILLEMIN (J.) et MICHARD (J.) -
Paris Méd., 1949, 137, p. 390.
- 18 bis)- DE LANGEN (C.D.) - Nedld. Tschr. Geneesk.,
1940, p. 3848.
- 19)- DIETERLE (T.) - Virch. Arch. Path. an. Physiol.,
1906, 184, p. 56.
- 20)- DOYON (M.) et MOREL - C.R. Soc. Biol., 1901, 53,
p. 741.
- 21)- DRABKIN (D.L.) - J. Biol. Chem., 1927, 75, p. 443.
- 22)- DUBOIS (M.) - Biochem. Z., 1917, 82, p. 141.
- 23)- DURIEUX (J.C.) - Les anémies des états hypothy-
roïdiens.- Thèse Bordeaux, 1937.
- 24)- EMERY (E.S.) - Am. J. Med. Sc., 1923, 165, p. 577.
- 25)- ESSER (H.) et SCHMENGLER (F.E.) - D. Arch. Klin.
Med., 1948, 193, p. 481.

- 26)- FELLINGER (K.) et PFLEGER (R.)- Ztsch. ges.exp. med., 1936, 98, p. 567.
- 27)- FLESSINGER (N.) et GAULTIER (M.) - Le Sang, 1941, 14, p. 492.
- 28)- FÖLDES (E.) - Ztsch. Klin. Med., 1924, 100, p.268.
- 29)- FRANKLIN (A.W.) - St. Barth. Hos. Rep., London, 1934, 67, p. 103.
- 30)- GIBSON (J.C.) et HARRIS (A.W.) - J. Clin.Invest., 1939, 18, p. 59.
- 31)- GILBERT-DREYFUS et MAMOU (H.) - B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1949, 78, p. 784.
- 32)- GORDON (A.S.), KADOW (P.C.), FINKELSTEIN (G.) et CHARIPPER (B.A.) - J.A.M.A., 1944, 125, p.847.
- 33)- HEILMEYER (L.) - D. Arch. Klin. Med., 1931, 171, pp. 123 et 515.
- 34)- HEILMEYER (L.) et PLOTNER (K.) - Das Serumisen und die Eisenmangel Krankheit. Iéna, 1937, Fischer éd.-
- 35)- HOLBOLL (S.A.) - Acta Med. Scand., 1930, 73, 538.
- 36)- JONES (O.P.) - Arch. Path., 1943, 35, p. 752.
- 37)- JONES (R.M.) - Am. J. Med. Sc., 1940, 200, p.211.
- 38)- JONGENSEN (S.) et WARBURG (E.J.) - Acta Med. Scand., 1927, 66, p. 135.
- 39)- KLEINER (S.) et PRENREISS (S.) - D. Med. Wchsch., 1936, 62, p. 1716.
- 40)- KOCHER (Th.) - Arch. Klin. Chir., 1908, 87, 131.
- 41)- KUNDE (M.B.), GREEN (M.F.) et BURNS (G.) - Am. J. Physiol., 1932, 99, p. 469.

- 42)- LANDOLT (R.F.) - *Helv. Paediatr. Acta*, 1947, 2, p. 469.
- 43)- LANGHANS (T.) - *Virch. Arch. Path. Anat.*, 1897, 149, p. 155.
- 44)- LAYANI (F.), ASCHKENASY (A.) et MIGNOT (J.) - *Ann. d'Endocrinol.*, 1947, 8, p. 206 et 308.
- 45)- LEDERER (J.) - *Arch. Int. Pharmacod.*, 1950, 81, p. 382.
- 46)- LEMAIRE (A.), LOEPER (J. et J.) - *Pr. Méd.*, 1949, p. 1117.
- 47)- LERKAN (J.) et MEANS (J.S.) - *Endocrinology*, 1932, 16, p. 523.- *J. Clin. Invest.*, 1932, 11, p. 167.
- 48)- LIN (R.K.S.), SARKER (B.B.) et BROWN (J.P.N.) - *J. Path. Bact.*, 1922, 25, p. 228.
- 49)- MAC KENZIE (G.M.) - *J.A.M.A.*, 1926, 86, p. 462.
- 50)- MANSFELD (G.) - *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1913, 152, p. 23.
- 51)- MANSFELD (G.) - *The thyroïd hormones and their action.*- London, 1949, F. Muller, éd.-
- 52)- MANSFELD (G.) et MUELIER (F.) - *Pflügers Arch.*, 1911, 143, p. 157.
- 53)- MANSFELD (G.) et SOS (J.) - *Klin. Wchsch.*, 1938, 17, p. 386.
- 53 bis)- MARINE (D.), MANLEY (O.T.) et BAUMANN (E.J.) - *J. exp. Med.*, 1924, 40, p. 429.
- 54)- MARKOFF (N.) - *Fol. haemat.*, 1939, 62, p. 337.
- 55)- MEANS (J.N.), LERMAN (J.) et CASTLE (W.B.) - *N. Engl. J. Med.*, 1931, 204, p. 243.

- 56)- MERINO (C.F.) et REYNAFARJE (C.) - J. Lab. Clin. Med., 1949, 34, p. 637.
- 57)- MEYER (O.O.), THEWLIS (E.W.) et RUSCH (H.P.) - Endocrinology, 1940, 27, p. 932.
- 58)- MIGONE (L.) - Ateneo Parm., 1942, 14, p. 1.
(Cité par AXELROD).
- 59)- MIGNOT (G.R.) - Med. Clin. North Amer., 1921, 4, 1733.
- 60)- OLLINO (A.) - Acc. Med. Genova, 1912.
- 61)- PARSONS (L.G.) - Lancet, 1938, 1, p. 65.
- 62)- PITTFIELD (R.L.) - Am. J. Med. Sc., 1916, 151, p. 409.
- 63)- PLUMMER (W.A.) - Mayo Clin., 1918, 10, p. 359 ;
Minnesota Med., 1919, 2, p. 330.
- 64)- RENZI (S. de) et GALEOTTI (E.) - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1940, 15, 899.
- 65)- RENZI (S. de) et LENZI (E.) - Policlinico, 1939, 46, p. 139.
- 66)- ROTH (R.) et NICHOLAUS - D. Med. Wchsph., 1910, 36, p. 258.
- 67)- RYLE (J.A.) - Guy's Hos. Gaz., London, 1930, 44, p. 135.
- 68)- SHARPE (J.C.) - Am. J. Med. Sc., 1937, 194, p. 382.
- 69)- STONE (C.) - Ann. Int. Med., 1928, 2, p. 215.
- 70)- SZE  GO (C.M.) et WHITE (A.) - Endocrinology, 1951, 48, p. 576.
- 71)- TATUM (A.L.) - Am. J. Physiol., 1912, 31, p. 23.
- 72)- THADDEA (S.) - Arch. exper. Path. Pharmak., 1932,

166, p. 276.

- 73)- THOMPSON (W.O.) - J. Clin. Invest., 1926, 2,
p. 477.
- 74)- TSUKAMOTO (E.) - Tokoku J. Exper. Med., 1925,
6, 286 (Cité par HEILMEYER).
- 75)- TYRELL (E.) - Brit. Med. J., 1919, 39, p. 596.
- 76)- VANNOTTI (A.) - Schweiz. Med. Wehsh., 1940, 70,
1106.
- 77)- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANCON (L.) et ROYER (P.)-
Sem. Hôp. Paris, 1945, 21, p. 1435.
- 77 bis)- VOLLMER (E.P.), GORDON (A.S.) et CHARIPPER
(H.A.) - Endocrinology, 1942, 31, p. 619.
- 78)- WALCHLI (E.) - Fol. haematol., 1921-22, 27, p. 135.
- 79)- WANG (S.I.) et VERZAE (F.) - Schweiz. Med.
Wehsh., 1949, p. 713.
- 80)- WARTER (J.) et MORIN (J.) - Strasbourg Med.,
1950, 1, p. 569.
- 81)- WHITE (A.) et DOUGHERTY (T.F.) - Endocrinology,
1947, 41, p. 250.
- 82)- WILSON (T.E.) - Med. J. Austr., 1944, 31, p. 261.
- 83)- ZONDEK (H.) et BANSI (H.W.) - Kin. Wehsh., 1929,
8, p. 1697.
- 84)- ZONDEK (H.) et WISLICKI (L.) - Klin. Wehsh.,
1931, 10, p. 964.

II/- TESTICULE.

- 85)- ADAMS (E.) et SHEVKET (F.) - Physiol. Zool.,
1929, 2, p. 181.
- 86)- ANDERSON (D.H.) et KENNEDY (H.S.) - J. Physiol.,

1933, 79, p. 1.

- 87)- ANTONELLI (G.) - Policlinico, 194, 21, p. 97.
- 88)- ASCHKENASY (A.) - Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, p. 1125.
- 89)- ASCHKENASY (A.) - Le Sang, 1946, 17, p. 34 et p. 399.
- 90)- CHIODI - Endocrinology, 1940, 26, p. 107.
- 91)- COREY (E.L.) et BRITTON (S.W.) - Am. J. Physiol., 1932, 102, p. 699.
- 92)- CRAFTS (R.C.) - Endocrinology, 1946, 39, p. 401.
- 93)- DAUGHADAY (W.H.), WILLIAMS (R.H.) et DALAND (G.A.) - Blood, 1948, 3, p. 1342.
- 94)- DOUGHERTY (T.F.) et WHITE (A.) - Endocrinology, 1944, 35, p. 1.
- 95)- FANCONI (G.) - Jahrb. f. Kinderh., 1927, 117.
- 96)- FINKELSTEIN (G.), GORDON (A.S.) et CHERIPPER (H.A.) - Endocrinology, 1944, 35, p. 267.
- 97)- GELLIN (O.) - Ztsch. f. exp. Pathol. Therap., 1911, 8, p. 71.
- 98)- GRIFFITH (J.Q.) et FABRIS (E.J.) - The rat in laboratory investigation. Lippincot Co, éd.-
- 99)- GROLLMAN (A.) - The adrenals. Baltimore, 1936, Williams et Wilkins Co.
- 100)- GUGENHEIMER (H.) - D. Arch. Klin. Med., 1912, 107, p. 518.
- 101)- HALNI (N.S.) et BOGDANOVE (E.K.) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 78, p. 95.
- 102)- HERLANT (M.) - Ann. d'Endocrinol., 1949, 10, p. 313.

- 103)- JOLLY (J.) - Traité technique d'Hématologie, Paris, 1923, Maloine éd.-
- 104)- KLOTZ (H.P.) et SIVADON - B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 65, 1949, p. 199.
- 105)- KORENCHEVSKY (V.) - J. Path. Bact., 1930, 33, p. 607.
- 106)- KORENCHEVSKY (V.), DENNISON (N.) et HALL (K.)- Biochem. J., 1935, 31, p. 780.
- 107)- KORENCHEVSKY (V.) et HALL (K.) - J. Endocrinol. (G.B.), 1945, 4, p. 103.
- 108)- KORENCHEVSKY (V.) et ROSS (M.A.) - Brit. Med. J., 1940, 1, p. 645.
- 109)- KYES (P.) et POTTER (T.S.) - Anat. Rec., 1934, 60, p. 377.
- 110)- MAC CULLAGH (E.P.) et JONES (T.R.) - J. Clin. Endocrinol., 1942, 2, p. 243.
- 110 bis)- MAC CULLAGH (E.P.) et ROSSMILLER (H.B.) - J. Clin. Endocrinol., 1941, 1, p. 503.
- 111)- MANDEL (L.), JACOB (M.) et MANDEL (P.) - C.R. Soc. Biol., 1951, 145, p. 1231.
- 112)- MITCHELL (H.B.) et MILLER (L.) - Amer. J. Physiol., 1931, 48, p. 311.
- 113)- NAEGLI (O.) - Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin, 1931, J. Springer, éd. (5e éd.).
- 114)- REINHARDT et HOLMES - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, 45, p. 267.
- 115)- RUNDLES (R.W.) et FALLS (H.F.) - Am. J. Med. Sc., 1946, 211, p. 641.
- 116)- SELYE (N.) - J. Urol., 1941, 46, p. 110.

- 117)- SELYE (H.), STONE (E.), MIELSEN (K.) et
LEBLOND (C.P.) - Can. Med. An. J., 1945, 52,
p. 582.
- 118)- SJÖSTRAND (T.) - Acta Physiol. Scand., 1949,
18, p. 324.
- 119)- SMITH (P.E.), SEVERING-HAVS (A.E.) et LEONARD
(S.L.) - Anat. Rec., 1939, 57, p. 177.
- 120)- STEINGLASS (P.), GORDON (A.S.) et CHARIPPER
(H.A.) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941,
48, p. 169.
- 121)- WATKINSON (G.), MAC KENNESEY (W.H.) et EVANS
(G.) - Lancet, 1947, 252, p. 631.
- 122)- WEIL (P.E.) - Le Sang, 1938, 12, p. 369.
- 123)- WERNER (H.) - Pflug. Arch. ges. Physiol.,
1944, 248, p. 426.
- 124)- WHITE (A.) et DOUGHERTY (T.F.) - Endocrinology,
1947, 41, p. 230.
- 125)- ZECKWER (J.T.) - Proc. Soc. Exper. Biol. Med.,
1945, 60, p. 66.
- 126)- ZIEMER (R.L.) et LYONS (C.) - Am. J. Physiol.,
1928, 86, p. 545.
-

